



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Hiperparatiroidismo primário: caso clínico e revisão da literatura

Clínica Universitária de Medicina II

Ana Filipa Santos Antunes Rodrigues

Orientadora - Dra. Teresa Fonseca

2016

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



Resumo

hiperparatiroidismo primário, apesar de ser uma doença endócrina comum na 6ª e 7ª décadas de vida, é correntemente uma patologia com baixo impacto a nível de manifestações clínicas, uma vez que é maioritariamente diagnosticada na fase assintomática. O caso clínico ilustrativo que se segue, representa uma apresentação hoje em dia rara, cujos sintomas não foram valorizados pelos clínicos assistentes durante vários anos. Doente do sexo feminino de 73 anos, com antecedentes de hipertensão arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), glomerulonefrite, litíase renal, doença de refluxo gastro-esofágico (DRGE) e osteoartrose. Referenciada à consulta de Medicina Interna por tumefação periorbitária externa, de crescimento progressivo, com cerca de 10 anos de evolução que dificultava o uso de óculos, motivada por um foco de osteíte fibrosa quística na asa direita do esfenóide. Desde essa altura referia também queixas de dores ósseas generalizadas, palpitações, irritabilidade, humor depressivo, astenia e mal-estar geral. Da investigação destaca-se uma hipercalcémia com elevação da hormona paratiroideia (PTH) que, após exclusão de causas secundárias, confirmou a presença de hiperparatiroidismo primário (HPP). Foi detectado um adenoma paratiroideu por tomografia computadorizada e confirmado por cintigrafia das paratiroideias, com melhoria dos parâmetros laboratoriais e clínicos, após adenectomia paratiroideia. Trata-se de uma apresentação pouco comum no contexto actual, em que cerca de 80% dos diagnósticos se fazem em doentes assintomáticos, apenas com hipercalcémia detectada em análises de rotina. Em doentes sintomáticos, os sinais e sintomas podem ser muito variados, e a doença afectar múltiplos órgãos e sistemas. O adenoma da paratiroide é responsável pela grande maioria dos casos de HPP, sendo o tratamento mais adequado a sua excisão, caso seja possível. Foi realizada uma revisão da literatura atual acerca desta patologia.

Abstract

Primary hyperparathyroidism, although it is a common endocrine disorder in the 6th and 7th decade of life, is a condition with mild clinical manifestations, since it is mainly diagnosed in the asymptomatic phase. The illustrative clinical case that follows is a rare presentation nowadays, which was not recognized by her doctors for several years. 73 year-old woman, with a past history of hypertension, diabetes mellitus type 2 (DM2), glomerulonephritis, urolithiasis, gastro-oesophageal reflux disease (GERD) and osteoarthritis. She was referred to the Internal Medicine outpatient department due to periorbital swelling which makes difficult the use of glasses, that had slowly developed for about 10 years, caused by a focus of osteitis fibrosa cystica on the right wing of the sphenoid bone. She also complained of generalized bone pain, palpitations, irritability, depressed mood, asthenia and malaise. Laboratory tests revealed hypercalcemia and elevated parathyroid hormone (PTH) which, after excluding secondary causes, confirmed the presence of primary hyperparathyroidism (PHP). A CT scan and scintigraphy of the parathyroid revealed the presence of a parathyroid adenoma. The patient underwent surgery to remove the adenoma, after which laboratory and clinical parameters were shown to have improved. Nowadays, the former is considered an unusual presentation of the disease, as about 80% of patients first present with no symptoms, with only elevated serum calcium detected in routine blood tests. Symptomatic patients can present with a wide variety of signs and symptoms and the disease can affect multiple organs. Parathyroid adenoma is responsible for the majority of PHP cases, the most appropriate treatment is to remove it. A review of current literature on this pathology was performed..

Introdução

O hiperparatiroidismo primário, apesar de ser uma doença endócrina comum na 6ª e 7ª décadas de vida, é correntemente uma patologia com baixo impacto, a nível de manifestações clínicas, uma vez que é maioritariamente diagnosticada na fase assintomática. O caso clínico que se segue representa uma apresentação cada vez mais rara, como vai ser demonstrado, com grande impacto na saúde física e mental da doente.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, 73 anos, caucasiana, reformada (ex-empregada dos Correios), referenciada à consulta de Medicina Interna por tumefacção periorbitária que impedia o uso de óculos.

Apresentava como antecedentes pessoais HTA medicada e controlada, DM2 diagnosticada 9 anos antes, medicada com antidiabéticos orais, glomerulonefrite, litíase renal, seguida na consulta de Nefrologia, DRGE e osteoartrose. Os antecedentes familiares eram irrelevantes. Medicada com Irbesartan 300 mg, Gliclazida 60mg, Metformina 850mg, Clorazepato 5mg, Fenofibrato 200mg, Raloxifeno e Omeprazol 20 mg.

Estado aparentemente estável de saúde até cerca de 10 anos antes da consulta, altura em que refere aparecimento progressivo de dores ósseas generalizadas, palpitações, irritabilidade, humor depressivo, astenia e mal-estar geral. Desde essa altura notou também uma tumefacção na região fronto-parietal direita, periorbitária externa, dolorosa à palpação, com crescimento progressivo, que já tinha motivado avaliação imagiológica, com ressonância magnética nuclear crânio-encefálica, alguns anos antes, na qual havia sido identificada uma lesão expansiva da grande asa direita do esfenoide, compatível com displasia fibrosa quística (fig. 1), alteração óssea peculiar, que não foi valorizada pelo médico assistente.

A avaliação laboratorial, solicitada na consulta hospitalar, revelou uma hipercalcémia (Cálcio total: 12 mg/dL), que foi confirmada em medições posteriores, com elevação da PTH (331 pg/mL). A destacar ainda a presença de hipofosfatémia (2,3mg/dL), elevação da fosfatase alcalina (248 UI/L), hipercalciúria (570mg/24h) e diminuição da clearance da creatinina (58,4mL/h), sem outras alterações relevantes. Após excluídas as causas secundárias de hiperparatiroidismo, a doente foi diagnosticada com hiperparatiroidismo primário.

A ecografia da tiróide e paratiróide revelou alguns esboços nodulares atribuíveis a tiroidite e uma discreta imagem de esboço hipoecogénico com cerca de 5x3mm adjacente ao contorno posterior do lobo esquerdo da tiróide, podendo eventualmente traduzir pequeno adenoma da paratiróide. (fig. 2)

Em seguida realizou TC do pescoço e mediastino na qual se identificou um nódulo ovalado de limites bem definidos com cerca de 16mm de maior diâmetro, um 1cm abaixo do pólo inferior do lobo esquerdo da tiróide, compatível com adenoma da paratiróide.

Na cintigrafia das paratiroideias (99 mTC sestamibi) foi identificada uma hiperfixação abaixo do pólo inferior do lobo esquerdo da tiróide, que confirmou o adenoma da paratiróide inferior esquerda.

Realizou ainda uma ecografia renal, que revelou a presença de litíase múltipla bilateral, e uma densitometria óssea com T-score -2.5 na coluna lombar e -2 no colo do fémur.

A doente foi submetida a adenectomia paratiróideia, tendo feito terapêutica com cálcio 1000mg + VitD3 400UI, e alendronato 70mg/semana.

No follow-up a 11 anos mantém normocalcémia e valores de PTH dentro dos limites normais, melhoria dos parâmetros de osteopenia na densitometria óssea, das dores ósseas e do humor.

Revisão da literatura

Definição

Hiperparatiroidismo primário é a designação dada ao aumento da actividade intrínseca de uma glândula paratiroide anormal, na ausência de um estímulo identificável, e que leva à hipersecreção da hormona paratiroideia, com consequentes alterações na homeostase do cálcio· (1) (2)

Epidemiologia

Esta é a causa mais frequente de hipercalcémia em ambulatório. (1) (2) (3) (4) (5) Sendo a 3ª doença endocrinológica mais frequente, apenas ultrapassada pela diabetes e patologia tiroideia. (2)

Nos países Ocidentais a sua incidência é de aproximadamente 25 casos por 100000 pessoas. (3) A prevalência é 1-4 doentes por 1000 pessoas. (3) (5)

O HPP pode ocorrer em qualquer idade mas com maior incidência a partir dos 45-50 anos, (3) (6) sendo o seu pico entre a 6 e 7ª década de vida. (5) (7) As mulheres na pós-menopausa são duas vezes mais afectadas, (1) (5) (6) uma explicação possível para tal é o facto de o aumento da reabsorção óssea, própria desta fase, revelar uma hiperactividade paratiroideia até aí não identificada. (6)

Patofisiologia

A homeostase do cálcio é regulada pela PTH, a hormona sintetizada pelas células principais das glândulas paratiroides. (5) Na superfície destas células existem receptores de cálcio que monitorizam constantemente a concentração extracelular de cálcio ionizado, existindo uma resposta quase imediata face a uma diminuição desta concentração, com a produção e libertação da PTH. (2) (5) (8) Paralelamente, a elevação da concentração de cálcio sérico ionizado inibe a libertação da PTH, levando à normalização do seu valor. (5)

A PTH actua em vários órgãos alvo, sendo os principais o osso e o rim. (2) (8) No osso, onde se encontra a quase totalidade das reservas de cálcio do corpo, promove a diferenciação dos osteoclastos e consequente aumento da reabsorção óssea, ao nível do rim aumenta a reabsorção do cálcio e a excreção do fosforo nos túbulos renais, e leva à libertação da 1alfa-hidroxilase, a enzima que converte a 25-hidroxivitamina D em 1,25 hidroxivitamina D, um metabolito mais activo. (2) (5) (8) Este contribui para a elevação da calcémia por duas vias: aumentado a absorção do cálcio a nível intestinal e estimulando a diferenciação em osteoclastos a partir das células estaminais. (2)

Em condições normais o cálcio sérico e a 1,25-hidroxivitamina-D inibem a libertação de PTH pela glândula paratiroide, através de um mecanismo de feedback negativo. (3) No HPP existe uma alteração desta regulação. A relação entre o valor do cálcio ionizado e a concentração de PTH no sangue é, neste caso, afectada principalmente por uma elevação do valor de cálcio ionizado necessário para se atingir metade da concentração inibitória máxima para a secreção de PTH (o set-point). Por esta razão, habitualmente a secreção da PTH no HPP não é totalmente autónoma, podendo ser inibida por uma elevação ainda maior da concentração de cálcio ionizado. Caso contrário os valores de hipercalcémia destes doentes seriam muito superiores aos habitualmente encontrados.

Esta desregulação, com aumento da secreção de PTH, tem uma relação directamente proporcional com o tamanho do tumor, podendo também dever-se a alterações funcionais a nível celular ou com uma hiperplasia da glândula. (6)

Etiologia

A maior parte dos casos de HPP trata-se de doença esporádica (95%), sendo que uma pequena percentagem (5%) está associada a síndromes hereditárias. (1) (4)

Dentro dos casos de doença esporádica, a grande maioria (80-85%) é causada por um adenoma isolado de uma glândula paratiroide. (1) (2) (3) (4) Sendo que cerca de 6-30% dos adenomas têm uma localização ectópica, frequentemente localizados no mediastino superior, principalmente no timo. Estes estão associados a uma doença mais grave, com diagnóstico e localização mais tardios, e podem, raramente, causar hemorragia intratorácica ou sintomas obstrutivos. (9) Num número muito reduzido de doentes (2-5%) pode existir mais que um adenoma. (2) O HPP esporádico também pode ser causado, em menor percentagem (10-15%) por uma hiperplasia das glândulas paratiroides, e raramente (1%) por um carcinoma da paratiroide. (1) (2) (3) (4)

Os síndromes hereditárias que podem estar na origem do HPP são: a neoplasia endócrina múltipla (MEN) tipo 1 e 2A, o hiperparatiroidismo familiar isolado, o síndrome de hiperparatiroidismo por tumor maxilar e a hipercalcémia hipocalciúrica familiar (HHF). (1) (4) (5) Estes associam-se frequentemente ao envolvimento de mais que uma glândula paratiroide e um maior risco de doença persistente ou recorrente. (2) A HHF é uma causa benigna de hipercalcémia, na qual existe uma mutação no gene do receptor de cálcio, presente nas paratiroides e no rim, tornando -o menos sensível ao cálcio sérico, com consequente diminuição da sua eliminação renal, levando a uma hipocalciúria relativa. (5)

Alguns medicamentos, como as tiazidas e o lítio, podem alterar a homeostase do cálcio, e assim revelar um hiperparatiroidismo sub-clínico, as primeiras porque reduzem a excreção renal de cálcio, causando uma ligeira hipercalcemia e as ultimas porque diminuem a sensibilidade do receptor de cálcio, elevando assim o set-point, com consequente hipercalcémia e aumento da secreção da PTH, sendo que o uso prolongado de lítio pode induzir hiperplasia das paratiroides. (5)

Existe ainda a sugestão de que história prévia de irradiação da cabeça e pescoço poderá estar associada a uma maior incidência de HPP. (4) (5)

Manifestações clínicas

Actualmente a manifestação mais comum do HPP é a hipercalcémia assintomática, sendo que, existindo sintomas, estes podem ter um espectro alargado que vai desde alterações não específicas na homeostase do cálcio até à crise hipercalcémica. (2)

A hipercalcémia assintomática passou a ser a apresentação mais comum da doença, após a introdução e ampla utilização, nos EUA, de exames bioquímicos de rastreio, em meados dos anos 70, que permitiam detectar a HPP antes de existirem complicações. (10) São identificados desta maneira cerca de 80% dos doentes com HPP em países desenvolvidos, normalmente são doentes assintomáticos e com hipercalcemia moderada, por vezes apenas intermitente. (1) (5) (11)

Alguns doentes que se presume terem HPP assintomática, se for feita uma anamnese cuidada, apresentam sintomas não específicos como fadiga, fraqueza, ligeiras alterações do humor, disfunções cognitivas ou neuromusculares. (11) Sendo que há autores que referem que a verdadeira HPP assintomática é rara se for feita uma anamnese exaustiva, podendo encontrar-se sintomas não valorizados como a obstipação, azia, náusea ou perda de apetite. (12) Nos doentes com verdadeira HPP assintomática pode eventualmente existir progressão da doença, sendo que a distinção entre as duas formas não é clara. (1) (11)

A doença sintomática, muito menos frequente no panorama actual, poderá ter uma apresentação clássica e uma apresentação atípica. (11)

No grupo de HPP com apresentação atípica encaixa-se o HHP com normocalcémia, que será discutido no diagnóstico, e a “crise paratiroideia”. Esta última é rara, podendo ser a primeira manifestação ou surgir em doentes com HPP conhecida. É caracterizada por hipercalcémia grave ($[Ca^{2+}] > 15 \text{ mg } [3.8 \text{ mmol/L}]$), acompanhada de sintomas graves, particularmente disfunção do sistema nervoso central que pode levar ao coma, alterações ósseas e nefrolitíase, e, menos frequentemente, dor abdominal grave, náuseas, vômitos, ulcera péptica e pancreatite. (11)

A apresentação clássica é referida pelos anglo-saxónicos como “*bones, stones, abdominal moans and psychic groans*” e é mais prevalente em países em

desenvolvimento. (10) (11) Além da falta de recursos em saúde, uma explicação para esta diferença geográfica pode estar relacionada com a deficiência de vitamina D em alguns países, sendo mais comum as manifestações clássicas em países com maior prevalência de hipovitaminose D, pelo que os efeitos do HPP podem ser agravados quando em combinação com esta carência nutricional. (2) (11)

As manifestações do HPP devem-se aos efeitos combinados de um aumento da secreção da PTH e da hipercalcémia, sendo que estas não estão necessariamente relacionadas com o valor de cálcio sérico mas são mais comuns em doentes com desenvolvimento rápido da hipercalcemia. (11) Existem manifestações que se consideram directamente associadas ao HPP, que se devem a um aumento prolongado da secreção da PTH – a nefrolitíase e doença óssea – e sintomas inespecíficos, que podem ser atribuíveis à hipercalcemia como a anorexia, náuseas, obstipação, polidipsia e poliúria. (1) (11)

DOENÇA OSSEA (“*bones*”):

A apresentação clássica de doença óssea no HPP é a Osteíte fibrosa cística, cada vez mais rara devida à identificação precoce da HPP nos testes bioquímicos, apresentando-se tipicamente quando existe doença grave, especialmente a causada por carcinoma da paratiroide. (10) (11) (13) Caracterizada por dores ósseas, deformidades do esqueleto e fracturas patológicas, acompanhadas de fraqueza muscular proximal com hiperreflexia. (10) (11) Com desmineralização óssea generalizada, reabsorção do perióstio e formação de quistos. (5) No exame radiológico são identificadas lesões características: aparência de “sal e pimenta” da abóbada craniana (múltiplas pequenos pontos de hipertransparência que se devem à reabsorção do osso trabecular), (14) erosão e reabsorção do osso subperióstio observável ao nível das falanges, quistos ósseos e tumores castanhos (osteoclastomas). (10) (11) Estes últimos são inapropriadamente denominados como tumor, uma vez que não resultam de um processo neoplásico, mas sim de um aumento da actividade dos osteoclastos e da reabsorção óssea, consistindo esta entidade numa acumulação de osteoclastos misturados com tecido fibroso e osso desmineralizado, e devendo-se a sua cor castanha à acumulação de hemossiderina. (11) (13)

Nos doentes assintomáticos não existe a demonstração radiológica do atingimento ósseo do HPP, no entanto, quando avaliados por densitometria óssea e histomorfometria, apresentam tipicamente uma diminuição da densidade óssea e da espessura do osso

cortical respectivamente, principalmente no osso cortical com preservação do osso trabecular. Apesar disso, e ao contrário do que seria de esperar, este grupo de doentes tem aumentado o risco de fracturas vertebrais (em que predomina o osso trabecular) e não vertebrais. (10) (11) Recentes desenvolvimentos nas técnicas de imagiologia do osso permitiram justificar o que até há pouco tempo pareciam ser dados controversos, através da tomografia computadorizada quantitativa e mais recentemente a tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução, é visualizar a macro e micro estrutura de osso cortical e trabecular, de modo não invasivo, e assim identificar indivíduos com risco de fractura aumentado, que não seria possível através de densitometria. (15) Estudos recentes utilizando estas técnicas demonstram que o excesso de PTH afecta não só o osso cortical mas também o osso trabecular. (2)

DOENÇA RENAL (“stones”):

A nefrolitíase é, actualmente, a apresentação mais comum do HPP, ocorrendo em cerca de 15-20% destes doentes. (2) (11) Sendo o HPP um comprovado factor de risco para a formação de cálculos renais, uma vez que a excreção renal do cálcio se encontra aumentada. (16) Está também aumentado o risco de nefrocalcinose (deposição de complexos cálcio-fosfato no parênquima renal), podendo ambas as situações condicionar uma diminuição da função renal. (16)

Tal como no caso da doença óssea, nos doentes assintomáticos com HPP poderá já existir doença renal mas ainda numa fase subclínica, nomeadamente: nefrolitíase assintomática, nefrocalcinose, hipercalcúria, poliúria, insuficiência renal crónica e diminuição da capacidade de concentração da urina. (5) (11)

MANIFESTAÇÕES GASTRO-INTESTINAIS (“Abdominal moans”)

Actualmente são raras as manifestações gastro-intestinais, (1) como a obstipação, azia, náusea, perda de apetite, dor abdominal. Quando existem devem-se a uma atonia do tracto gastro-intestinal, com consequente obstipação e dispepsia, possivelmente por alterações na expressão de genes causadas pela estimulação mantida dos receptores da PTH. O risco de desenvolvimento de pancreatite aguda está aumentado em doentes com HPP, estando o seu aparecimento relacionado com o nível de hipercalcémica podendo esta ser a primeira forma de apresentação do HPP. Existe ainda associação, embora controversa, entre a HPP e a úlcera péptica. (12)

ALTERAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS (“*Psychiatric moans*”):

Estão descritas alterações psicológicas e cognitivas relacionadas com o HPP, muito variadas e que dependem da gravidade e velocidade de elevação do nível de cálcio sérico. (5) (7) (17) Nomeadamente fadiga, depressão (desde ligeira a depressão grave com ideação suicida), ansiedade, labilidade emocional, alterações do humor e do sono, e disfunção cognitiva que pode variar desde ligeiro entorpecimento mental, até alterações significativas da memória e concentração. (2) (5) (7) Estas alterações podem muitas vezes passar despercebidas na avaliação clínica, (17) ou mesmo não ser valorizadas, sendo atribuídas a processos fisiológicos do envelhecimento, alterações da menopausa ou fadiga crónica. (7) A doença pode progredir para psicose, coma e morte, se a hipercalcémia for muito grave. (2) (5) A explicação para uma maior incidência de alterações neuropsiquiátricas nos doentes com HPP não é clara, sendo que um valor mais alto de cálcio sérico está relacionado com uma maior disfunção cognitiva, sintomas depressivos mais graves e ideação suicida. (17) Também a deficiência de vitamina D, frequentemente associada com o HPP, poderá estar na origem destas alterações. (7)

Poderão existir ainda outras complicações nomeadamente cardiovasculares ou reumatológicas (gota e pseudo gota), e alterações no metabolismo da glucose (diminuição da tolerância à glicose oral e Diabetes mellitus tipo 2), mesmo em doentes com HPP ligeira. (2) (11)

Das complicações cardiovasculares destacam-se a hipertensão arterial (que tem uma relação bem estabelecida com o HPP), arritmias e alterações funcionais e estruturais do coração e vasos, nomeadamente disfunção diastólica, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção endotelial e aumento da rigidez das paredes dos vasos. (2) (5) Estas complicações associam-se a um aumento da mortalidade nos doentes com HPP. (2)

Diagnóstico

Diagnóstico do HPP

Normalmente, e porque no panorama actual a forma de apresentação mais comum do HPP é a assintomática, é o aparecimento de hipercalcémia em análises de rotina que leva inicialmente a suspeitar deste diagnóstico. (2) (4) É também comum considerar a presença de HPP na avaliação de doentes com uma baixa densidade mineral óssea, (5)

ou em doentes que com nefrolitíase, mesmo que se apresentem com normocalcémia. (11)

A hipercalcémia deverá ser confirmada com a repetição da análise, tendo atenção para uma eventual correcção de factores que poderão contribuir para um elevação do cálcio sérico, como a utilização de lítio ou tiazidas, alterações no nível de albumina sérica ou no equilíbrio acido-base. (1) (2) Normalmente é medido o valor do cálcio sérico total, se necessário ajustado à albumina, e em casos específicos (hipo ou hiper-albuminemia extrema, trombocitose, macroglobulinemia de Waldenström e mieloma) pode ser pedida a medição directa do cálcio ionizado, a melhor forma de obter o verdadeiro valor de calcémia, uma vez que o valor do cálcio total é afectado pelas proteínas séricas, principalmente pela albumina. (10) (18) Os níveis de 25-hidroxivitamina D séricos também devem ser medidos porque a hipovitaminose D se associa frequentemente com o HPP e pode neste caso ocultar a hipercalcémia, ou ela própria causar hiperparatiroidismo secundário. (1) (3)

Para fazer o diagnóstico deverá ser medido simultaneamente o nível de PTH. Na maior parte dos casos, existe hipercalcémia concomitante com uma elevação da PTH, pelo que se confirma a presença do HPP. (2) (4) Dever-se-á considerar sempre, e excluir, situações que podem levar a um aumento destes parâmetros, na ausência de HPP. [tabela 1] (4) Poderá ocorrer a PTH estar dentro dos valores normais, neste caso considera-se que esta se encontra “inapropriadamente normal”, uma vez que a hipercalcémia deveria suprimir a sua secreção. Neste caso, antes de ser feito o diagnóstico de HPP, tem que ser excluída a HHF, uma vez que esta apresenta-se apenas com hipercalcémia ligeira, não tem indicação para cirurgia ou complicações associadas. (2)

A distinção entre as duas patologias pode ser feita através da medição do cálcio em urina de 24h ou do coeficiente entre a creatinina e a do cálcio, sendo a HHF se apresenta com hipocalciúria, enquanto que no HPP esta se encontra dentro dos limites normais ou aumentada. Indivíduos medicados com tiazidas ou lítio ou com comitante deficiência de vitamina D, podem apresentar hipocalciúria pelo que se deve repetir a medição após descontinuar a terapêutica ou fazer a reposição de vitamina D, respectivamente. (1) (2) (5) Se se mantiver a hipocalciúria o diagnóstico mais provável é a HHF, sendo que o diagnóstico definitivo pode ser feito com testes genéticos. (1)

Existe uma entidade recentemente reconhecida como pertencendo ao espectro de diagnósticos de PTH, o hiperparatireoidismo primário com normocalcemia (HPPNC). (1) (19) Este é normalmente considerado quando, no decurso da avaliação de um doente com baixa densidade mineral óssea, se encontra um valor elevado de PTH, na ausência de hipercalcemia. (2) (5) Antes de se confirmar este diagnóstico, deverão ser excluídas todas as outras causas de elevação da PTH, como o uso de bifosfonatos, tiazidas, lítio ou anticonvulsivantes, alterações metabólicas, malabsorção (cálcio e vitamina D), doença renal ou hepática (1) (2) (4) (5) (19) e feita a medição do cálcio ionizado, que tem que estar dentro dos limites normais. (1) (2) Não existem muita informação sobre a progressão natural do HPPNC mas já se demonstrou que alguns destes doentes irão progredir para HPP com hipercalcemia. (1) (5)

Uma vez confirmado o diagnóstico de HPP, deve ser considerada a hipótese de se tratar de uma forma familiar, no caso de se tratar de um doente jovem (<30 anos), se tiver história familiar de HPP ou de hipercalcemia e/ou tumores neuroendócrinos, envolvimento multiglandular, lesões cutâneas associadas com síndromes MEN (lipomas, angiofibromas ou colagenomas), tumores neuroendócrinos, tumor da mandíbula ou hipercalcemia com hipocalciúria. (2) (4) Nestes casos, deverá ser medido o cálcio sérico em todos os familiares em 1º grau, (1) (4) e/ou, se disponíveis, poderão ser realizados testes genéticos. (2)

Dever-se-á suspeitar de carcinoma da paratireoide se estiver presente uma massa cervical palpável e/ou os valores de cálcio sérico e PTH se encontrarem muito elevados (cálcio >14mg/dL ou 3.5mmol/L e PTH > 3x limite superior), especialmente se for um doente do sexo masculino. (1) (4)

Outros parâmetros, além dos já referidos, que se devem pedir na avaliação analítica são: o fosfato sérico - está geralmente diminuído-, a função renal e os marcadores de formação (osteocalcina e fosfatase alcalina) e de reabsorção óssea (Desoxipiridinolina e telopeptídeos N e C) – em regra encontram-se aumentados. (5) (10)

Avaliação imagiológica:

Em todos os doentes deve ser pedida uma densitometria óssea. É particularmente importante a avaliação do terço distal do rádio, formado por osso cortical, devido à

repercussão que o HPP tem normalmente neste tipo de osso. Se o doente se apresenta com osteíte fibrosa quística, a densidade mineral óssea é geralmente extremamente baixa. (10) Podem ainda ser utilizadas as técnicas mais recentes, já referidas, para avaliar a microarquitetura cortical e trabecular, permitindo obter mais informação para auxiliar a decisão terapêutica, nomeadamente a indicação cirúrgica. (10) (20)

Pode ser necessária a avaliação radiográfica, se existir envolvimento ósseo, na qual podem ser observadas as lesões ósseas anteriormente referidas. (10)

Deverá ser pedida uma ecografia renal e do tracto urinário, especialmente se houver história sugestiva de nefrolitíase ou nefrocalcinose. (10)

Técnicas de localização da glândula anormal

As técnicas de localização não são recomendadas para confirmar diagnóstico, mas sim na avaliação pré-cirúrgica. (2) (4) (5) (20) (21)

Por ser uma técnica com baixos custos e não invasiva, a ecografia pode ser usada como abordagem inicial. A sua sensibilidade e especificidade aumentam significativamente quando utilizada concomitantemente com a Cintigrafia com ^{99m}Tc-sestaMIBI. (10) (20) Esta última é a técnica de eleição para a localização da glândula anormal, podendo no entanto apresentar falsos negativos, principalmente se se tratar de uma hiperplasia multiglandular. (2) (10) Nesta situação a tomografia computadorizada 4D tem uma maior precisão. Por último, a ressonância magnética nuclear pode ser utilizada para identificar a presença de tecido glandular ectópico. (10)

Tratamento

A paratiroidectomia é o único tratamento curativo para o HPP e deverá ser realizada em todos os doentes que se apresentem sintomáticos sem contra indicações para a realização do procedimento, em doentes assintomáticos existem recomendações específicas para determinar a indicação de cirurgia: (1) (3) (5) (21)

Guidelines - recomendações para cirurgia em assintomáticos:

1. $[Ca^{2+}] > 1\text{mg/dL}$ (0.25 mmol/L) acima do limite superior do normal

2. Mulheres na peri e pós-menopausa e homens acima de 50 anos, com T-score igual ou inferior -2,5. Nas mulheres na pré-menopausa e homens abaixo dos 50 anos, com Z-score menor ou igual a -2,5, a cirurgia é aconselhada.
3. Presença de fractura vertebral
4. Clearance de creatinina inferior a 60 mL/min ou existência de nefrolitíase ou nefrocalcinose
5. Idade inferior a 50 anos

No caso de se tratar de doença localizada, é realizada uma paratiroidectomia minimamente invasiva, com menor tempo operatório, menos complicações e podendo o doente ter alta no próprio dia. A avaliação imagiológica pré-cirúrgica permite localizar a glândula e assim decidir se é possível esta abordagem. Ao tratar-se de doença recorrente ou hiperplasia, é preferida a cirurgia aberta, com exploração das quatro glândulas. (5)

Após a paratiroidectomia pode surgir uma complicação, o chamado síndrome do “*hungry bone*”, este deve-se ao facto de ao HPP estar associado um aumento da reabsorção mas também da formação óssea, sendo que a primeira cessa logo após a cirurgia mantendo-se a segunda, causando uma rápida passagem do cálcio do compartimento intravascular para o osso, que pode levar a hipocalcémia grave com convulsões e coma. Para prevenir este síndrome, em doentes com HPP grave podem ser utilizados os bifosfonatos antes da cirurgia, de modo a diminuir o *turnover* ósseo, e em casos de hipovitaminose D, factor de risco para o seu surgimento, é recomendada a suplementação com vitamina D em alta dose, no pós-operatório imediato. (10)

Está demonstrada existir uma melhoria da densidade mineral óssea, redução do risco de fractura, e diminuição do aparecimento de cálculos renais, mesmo em doentes assintomáticos, submetidos a cirurgia. (2) (3) (20) Poderá haver também uma melhoria neurocognitiva, no entanto esta não está ainda confirmada. (20)

Em doentes que não querem, ou não têm criterios para cirurgia, o HPP pode ser controlado com terapêutica médica, devendo haver uma vigilância anual com critérios especificados nas guidelines, [tabela 2] (20) é importante realçar que a idade só por si não deve ser impeditiva da cirurgia. (3) A terapêutica médica poderá ser feita com fármacos anti-reabsortivos como o estrogénio (eficaz em mulheres na pós-menopausa), bifosfonatos, raloxifeno e cinecalcet. (5) Está demonstrado existir uma melhoria dos

parâmetros da densitometria nestes doentes mas não se demonstrou ainda haver melhoria no risco de fractura. (3) (5)

Prognóstico

No caso de se tratar de doença assintomática, esta pode permanecer estável durante vários anos, ou progredir para doença sintomática, numa proporção de cerca de 1 em cada 3 doentes ao fim de 15 anos. (21)

A doença assintomática está associada a um aumento do risco de mortalidade em geral, e principalmente a causada por doenças cardiovasculares, seguidas da neoplasia maligna. Sendo que a hipercalcémia ou a elevação da PTH só por si têm um impacto negativo na sobrevivência dos doentes com HPP. (2)

Discussão

A doente representa a população mais afectada pelo HPP, mulher na pós menopausa. Pode considerar-se que se trata de uma apresentação clássica da doença, apresentando a doente queixas de todos os sistemas referidos na revisão bibliográfica, particularmente a osteíte fibrosa quística, característica de doença grave, que no entanto progrediu sem reconhecimento durante cerca de 10 anos.

Apesar de já ser seguida na consulta de Nefrologia pela nefrolitíase, o diagnóstico de HPP foi bastante tardio, uma explicação para tal podia ser a doente ter a forma normocálcemica de HPP, que evoluiu posteriormente para hipercalcémica, e por isso excluíram na altura este diagnóstico, ou simplesmente pode não ter sido considerado pelo nefrologista, embora seja pouco provável.

O tratamento foi a paratiroidectomia, de acordo com as recomendações, sendo que a suplementação com cálcio e vitamina D foi utilizada na prevenção síndrome do “*hungry bone*”.

Como seria de esperar, houve melhoria clínica e laboratorial, no entanto, e uma vez que o diagnóstico foi tão tardio, é impossível determinar se as co-morbilidades que a doente ainda apresenta, como a HTA e DM2, foram consequência da doença ou existiriam independentemente desta.

Bibliografia

1. Duan K, Hernandez KG, Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *J Clin Pathol*. 2015;; p. 68:771–787.
2. Pyram R, Mahajan G, Gliwa A. Primary hyperparathyroidism: Skeletal and non-skeletal effects, diagnosis and management. *Maturitas*. 2011;; p. 70(3):246-55.
3. Michels TC, Kelly KM. Parathyroid Disorders. *Am Fam Physician*. 2013;; p. 88(4):249-257.
4. Marcocci C, Cetani F. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2011;; p. 365:2389-2397.
5. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2012;; p. 344:e1013.
6. Fuleihan GEH, Arnold A. Pathogenesis and etiology of primary hyperparathyroidism. In Post TW, editor. *UpToDate*.: UpToDate in Waltham, MA; 2015. p. Consultado em www.uptodate.com a 1/12/2015.
7. Grant P, Velusamy A. What Is the Best Way of Assessing Neurocognitive Dysfunction in Patients With Primary Hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;; p. 99(1):49–55.
8. Baird GS. Ionized calcium. *Clinica Chimica Acta*. 2011;; p. 696–701.
9. Hu J, Ngiam YK, Parameswaran R. Mediastinal parathyroid adenomas and their surgical implications. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015;; p. 97: 259–261.
10. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, Cassibba S, Almeida CB, Machado VC, et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;; p. 58(5): 553–561.
11. Fuleihan GEH, Silverberg SJ. Primary Hyperparathyroidism: Clinical Manifestations. In Post TW, editor. *UpToDate*.: UpToDate in Waltham, MA; 2015. p. Consultado em www.uptodate.com a 1/12/15.
12. Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Digestive manifestations of parathyroid disorders. *World J Gastroenterol*. 2011;; p. 17(36): 4063-4066.
13. Wang X, Wang M, Zhang J, Zhu Y, Zhu M, Gao H, et al. Humeral brown tumor as first presentation of primary hyperparathyroidism caused by ectopic parathyroid adenomas: report of two cases and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;; p. 7(10):7094-7099.
14. Roche CJ, O’Keeffe DP, Lee WK, Duddalwar VA, Torreggiani WC, Curtis JM. Selections from the Buffet of Food Signs in Radiology. *RadioGraphics*. 2002;; p. 22:1369–1384.

15. Nishiyama KK, Shane E. Clinical Imaging of Bone Microarchitecture with HR-pQCT. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;; p. 11(2): 147–155.
16. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekil L. Nephrolithiasis and Renal Calcifications in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;; p. 96(8):2377–2385.
17. Weber T, Eberle J, Messelhäuser U, Schiffman L, Nies C, Schabram J, et al. Parathyroidectomy, elevated depression scores, and suicidal ideation in patients with primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2013;; p. 148(2):109-15.
18. Björkman MP, Sorva AJ, Tilvis RS. Calculated serum calcium is an insufficient surrogate for measured ionized calcium. *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2009;; p. 348–350.
19. Applewhite MK, Schneider DF. Mild Primary Hyperparathyroidism: A Literature Review. *The Oncologist.* 2014;; p. 19:919–929.
20. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;; p. 99(10):3561–3569.
21. Hindié E, Zanotti-Fregonara P, Tabarin A, Rubello D, Morelec I, Wagner T, et al. The Role of Radionuclide Imaging in the Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism. *J Nucl Med.* 2015;; p. 56:737–744.



Figura 1 – RMN crânio-encefálica que mostra lesão expansiva da grande asa do esfenóide, à direita, que condiciona proclividade óssea extracraniana e intracraniana, sem repercussão sobre a órbita. Aspectos compatíveis com displasia fibrosa quística.

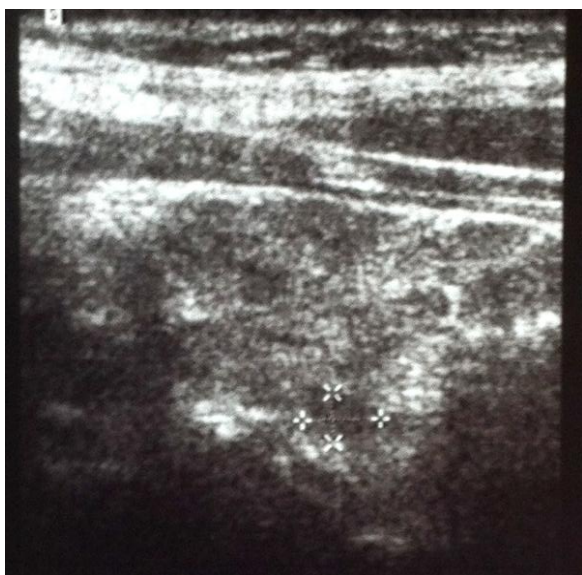


Figura 2 - Ecografia tiroideia e paratiroideia com esboço hipoeecogénico com cerca de 5x3mm adjacente ao contorno posterior do lobo esquerdo da tiróide

Tabela 1 – Causas de hiperparatiroidismo secundário

Insuficiência renal
Diminuição da ingestão de cálcio
Diminuição da absorção de cálcio (hipovitaminose D, cirurgia bariátrica, D. Celíaca e D. pancreática)
Perda renal de cálcio (Hiperlcalciúria idiopática, Diuréticos de ansa)
Inibição da reabsorção óssea (bifosfonatos, S. “hungry bone”)

Adaptada de Fuleihan GEH, Silverberg SJ. Primary Hyperparathyroidism: Diagnosis, differential diagnosis, and evaluation. In Post TW, editor. UpToDate.: UpToDate in Waltham, MA; 2015. p. Consultado em www.uptodate.com a 1/12/15

Tabela 2 - Critérios de vigilância e de indicação para cirurgia em doentes sob monitorização

Parâmetros a avaliar	Monitorização	Indicação para cirurgia
Cálcio sérico	Anual	Se > 1mg/dL acima do limite normal
A - Densitometria óssea da coluna, anca e terço distal do radio B – Imagiologia se suspeita de fractura vertebral	A - Cada 1-2 anos	A –T score<2,5 ou redução significativa da densidade mineral óssea B – Surgimento de fractura vertebral
A - Taxa de filtração glomerular estimada e creatinina sérica B – Imagiologia se suspeita de litíase renal	A - Anual	A - Clearance da creatinina <60mL/min B – Surgimento de litíase renal

Adaptada de Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al.

Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;; p. 99(10):3561–3569